



CRMO - Uma revisão teórica a propósito de um caso clínico

Trabalho Final De Mestrado Integrado Em Medicina

Pedro João Pereira Teixeira Miguel (14535)

Orientadora: Dra. Isabel Esteves

Clinica Universitária de Pediatria

Unidade de Infecciologia, Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria

2015/2016

Índice

Glossário	2
Resumo	3
Introdução	4
Caso clínico	11
Discussão	17
Referências	22

Glossário

CRMO – Osteomielite crónica multifocal recorrente

IL – Interleucina

ERK – *Extracellular-signal regulated kinase*

TNF – *Tumor necrosis factor*

RANK - *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B*

PCR – Proteína C reactiva

VS – Velocidade de sedimentação

ECD – Exames complementares de diagnóstico

TC – Tomografia computadorizada

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

HC - Hemocultura

DAI – Doenças auto-imunes

RM – Ressonância magnética

MFR – Medicina física e reabilitação

Resumo

Osteomielite Crónica Multifocal Recorrente (CRMO) é uma doença auto-inflamatória óssea não infecciosa rara, que afecta principalmente crianças e adolescentes. Caracteriza-se por episódios recorrentes de dor associados a focos estéreis de inflamação óssea. Está frequentemente associada a outras doenças inflamatórias. A patofisiologia da doença é pouco compreendida. O diagnóstico deve basear-se em dados clínicos, histopatológicos, microbiológicos e imagiológicos. O tratamento deve centrar-se em aliviar sintomas, promover a cicatrização óssea, evitar deformidades e prevenir novos episódios. Embora não haja ainda tratamento específico, vários regimes terapêuticos têm demonstrado resultados positivos.

Neste trabalho são revistos alguns aspectos da literatura sobre Osteomielite Crónica Multifocal Recorrente a propósito de um caso clínico de uma criança de 3 anos com claudicação dolorosa e dor óssea nocturna, com foco lítico a nível da metáfise proximal da tíbia esquerda na radiografia.

Abstract

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is a rare auto-inflammatory bone disease, that mainly affects children and adolescents. It presents with recurrent episodes of pain along with foci of sterile bone inflammation. It is frequently associated with other inflammatory diseases. Its pathophysiology is not completely understood. Diagnosis should be made based on clinical, histologic, microbiologic and imagological findings. Treatment should focus on alleviating symptoms, promoting bone healing, avoiding deformities and preventing new episodes. Although there is no specific treatment, several therapeutic regimens have shown positive results.

This report presents a review of some aspects of CRMO based on the clinical case of a 3-year-old child with painful claudication and nocturnal bone pain, with radiologic evidence of a lithic focus in the proximal metaphysis of the left tibia.

Introdução

Osteomielite Crónica Multifocal Recorrente (CRMO) é uma doença auto-inflamatória óssea não infecciosa de etiologia desconhecida, reportada pela primeira vez em 1972 por Giedion *et al.* [1]. Pertence a um grupo de doenças caracterizadas por osteomielite não-infecciosa crónica, onde se incluem outras entidades específicas como a síndrome de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte (SAPHO), síndrome de Majeeed, deficiência do antagonista do receptor de interleucina-1 (DIRA) e Querubismo [2]. Episódios de inflamação sistémica ocorrem devido a uma desregulação imunológica sem auto-anticorpos ou células T específicas para antígenos [3].

Epidemiologia e apresentação clínica

Esta patologia rara afecta principalmente crianças e adolescentes, e apresenta-se com episódios recorrentes e remitentes de dor, normalmente com agravamento nocturno, associados a focos estéreis de inflamação óssea. Pode também haver edema e rubor da zona afectada, embora o mais comum seja não haver achados no exame objectivo. Outros sinais sistémicos que podem estar presentes são febre baixa, mal-estar e perda de peso, presentes em um terço dos doentes [2]. Entre um e 20 focos podem estar envolvidos ao mesmo tempo [4]. Embora seja comum haver um envolvimento multifocal simétrico, alguns pacientes apresentam-se com lesões unifocais [5,6]. As lesões podem ocorrer em qualquer osso, embora sejam mais frequentes nas metáfises dos ossos longos das extremidades inferiores, na clavícula e nas vértebras [2,3,4]. Quando há recorrências, tanto ocorrem em focos previamente afectados, como podem envolver novas localizações.

Genética da CRMO

Pouco tempo após a descrição inicial da CRMO, notou-se uma forte associação entre a CRMO e outras doenças inflamatórias. É estimado que cerca de 25% dos indivíduos com CRMO tenham também um distúrbio inflamatório associado, sendo os mais frequentes a pustulose palmo-plantar, psoríase [4], ou doenças inflamatórias intestinais (das quais a mais frequentemente associada é a doença de Crohn, mas também colite

ulcerosa e doença celíaca) [4,7]. Quase 50% dos familiares de primeiro e segundo graus de indivíduos com CRMO têm também uma destas condições associadas, na maioria dos casos alguma forma de psoríase ou doença inflamatória intestinal [7, 8], sugerindo um componente genético significativo na doença. A maior prova até à data desta componente genética é a identificação de duas formas sindrómicas de CRMO que são monogénicas, nomeadamente a síndrome de Majeed e a deficiência do antagonista do receptor de interleucina-1 (DIRA). Há também evidência de uma base genética para a CRMO não sindrómica ou esporádica. Golla et al. descreveram uma mutação que conferia susceptibilidade para a doença no cromossoma humano 18q21.3-18q22, observada numa pequena coorte alemã [9]. Outros estudos descrevem famílias com múltiplos indivíduos com CRMO, ou uma elevada incidência de psoríase, doença inflamatória intestinal, e outras doenças inflamatórias crónicas em familiares em primeiro grau de indivíduos com CRMO [4,7,8,9].

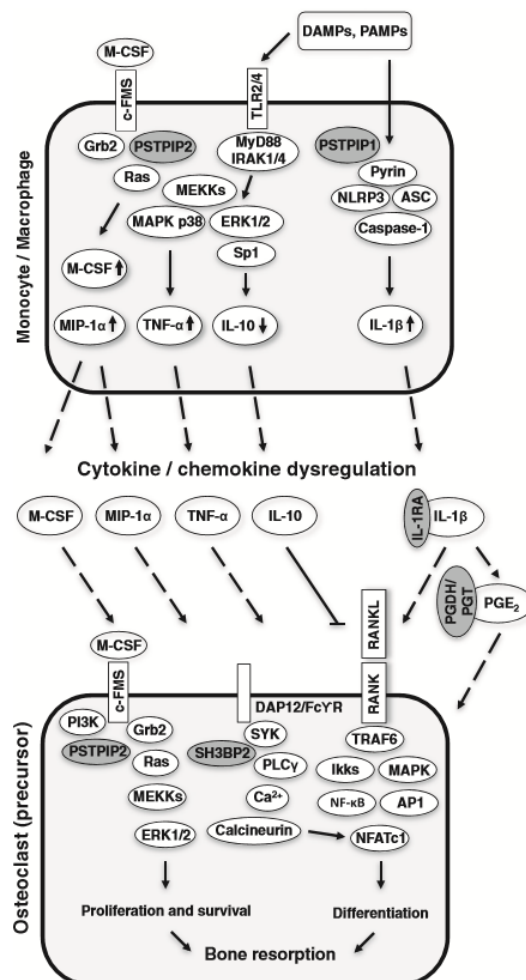


Figura 1: Modelo dos processos envolvidos nas doenças ósseas auto-inflamatórias. Adaptado de (10).

Mais dados que apoiam uma possível base genética surgem de estudos recentes acerca do papel da interleucina (IL) - 10 na patogénese da doença (Figura 1). Estudos realizados por Hofmann *et al* identificaram um desequilíbrio que favorece a produção de citocinas pro-inflamatórias na CRMO. Devido a uma activação reduzida da ERK1/2 (*extracellular-signal regulated kinase 1/2*) nos monócitos dos doentes, há uma expressão reduzida de Sp-1, um fator de transcrição que induz a IL-10, levando a uma fosforilação deficiente do promotor da IL-10. Por esta razão a expressão da IL-10 está diminuída, sem que citocinas pro-inflamatórias como a *Tumor necrosis factor* (TNF) - α ou a IL-6 sejam afectadas, causando um desequilíbrio em favor das citocinas pro-inflamatórias [11]. O tratamento de monócitos de indivíduos saudáveis com inibidores da ERK resulta num fenótipo que se assemelha ao dos monócitos dos doentes afectados [11]. A IL-10 tem funções moduladoras imunológicas, que incluem a supressão da apresentação de antígenos e a limitação da expressão de citocinas inflamatórias [2]. O decréscimo da IL-10 poderá ser responsável pelos níveis aumentados de IL-6 e TNF- α encontrados no soro dos doentes [12] e nas lesões ósseas [13, 14]. Este desequilíbrio de citocinas pode causar também reabsorção óssea, que ocorre na CRMO, uma vez que a TNF- α induz osteoclastogénese, enquanto a IL-10 inibe efeitos induzidos pela RANK nos osteoclastos [15]. A via da ERK1/ERK2 poderá ter um papel central na patofisiologia da CRMO, e o rácio TNF- α /IL-10 irregular pode explicar a resposta clínica ao tratamento com bloqueadores da TNF- α .

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de CRMO é feito com base numa combinação de história clínica, estudos imagiológicos, e exames microbiológicos e histopatológicos (Tabela 2).

A biópsia óssea é importante particularmente em doentes com lesões ósseas únicas ou quando os achados clínicos ou radiológicos sugiram outros diagnósticos, nomeadamente neoplasias [2]. Na CRMO os achados normais numa fase inicial são osteólise e um infiltrado composto maioritariamente por neutrófilos e células gigantes. Com o avançar do processo inflamatório, estão presentes linfócitos, células plasmáticas e monócitos, seguindo-se a esclerose e hiperostose em fases mais tardias. É possível coexistirem lesões agudas, subagudas e crónicas no mesmo indivíduo [2].

Em termos laboratoriais, frequentemente existe aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e proteína C-reactiva (PCR). Poderá também haver leucocitose e aumento de fibrinogénio, TNF- α e IL-6. No entanto, todos estes parâmetros podem estar normais [5,7,12,16]. Não há maior prevalência de auto-anticorpos (anticorpos antinucleares, factor reumatóide) em doentes com CRMO comparado com indivíduos saudáveis.

Estudos de imagem são fundamentais para o diagnóstico de CRMO. O exame de imagem de primeira linha para estudo de dor óssea é a radiografia convencional. Num doente com CRMO, a radiografia mostra lesões osteolíticas com esclerose circundante, imediatamente adjacentes à placa de crescimento, geralmente na região metafisária dos ossos longos [17]. No entanto, nem todos os indivíduos têm lesões clássicas, sendo que as manifestações radiológicas podem ser muito variadas [17]. Com o passar do tempo o osso sofre *remodeling*, com a consequente normalização radiográfica ocorrendo dentro de dois anos.

A cintigrafia óssea é útil, especialmente na identificação de focos assintomáticos. No entanto, a interpretação deste exame pode ser difícil, uma vez que lesões activas na região metafisária dos ossos longos são comuns, e podem ser confundidas com placas de crescimento normais, que também estão associadas a um *uptake* elevado [2]. Por outro lado, a cintigrafia expõe o indivíduo a elevados níveis de radiação, que devem ser evitados se possível, sobretudo em crianças.

A ressonância magnética (RM) de corpo inteiro é o exame mais sensível para detectar lesões de CRMO [6,18], particularmente as assintomáticas. Tem também um papel importante no seguimento dos doentes. Para além de permitir determinar o grau de envolvimento ósseo, a RM permite também estudar o grau de envolvimento dos tecidos moles, evitando ao mesmo tempo a exposição à radiação [17]. RM de corpo inteiro é o melhor exame para um indivíduo com CRMO em fase activa de doença [2], embora o custo elevado possa ser impeditivo em alguns centros. A possibilidade de haver envolvimento da coluna vertebral deve ser sempre tida em conta e avaliado através da história clínica e exame objectivo e de acordo com a disponibilidade do centro, avaliação periódica com RM da coluna vertebral. Embora só 4-30% dos indivíduos com CRMO tenham atingimento da coluna vertebral, esta situação pode causar sequelas graves, como compressões medulares e colapsos vertebrais [2].

Nem sempre é necessário fazer uma biópsia óssea, especialmente em centros com grande experiência e facilidade de acesso a RM de corpo inteiro, particularmente quando a doença se apresenta multifocal desde o início, e não há outros dados que sugiram neoplasia ou infecção. No entanto, é obrigatório fazer-se uma biópsia quando há dúvida em relação ao diagnóstico [2].

Table I Differential diagnosis of CRMO

Infectious osteomyelitis
Genetic disorders
Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist
Majeed Syndrome
Cherubism
Juvenile idiopathic arthritis
Enthesitis-related arthritis
Psoriatic arthritis
Benign bone lesions
Osteoid osteoma
Osteoblastoma
Malignancy
Osteosarcoma
Ewing's Sarcoma
Rhabdomyosarcoma
Neuroblastoma
Leukemia
Lymphoma
Langerhans' cell histiocytosis
Bone fracture
Osteoporosis
Hypophosphatasia

Tabela1: Diagnóstico diferencial da CRMO. Adaptado de (2).

Jansson e os seus colaboradores desenvolveram um algoritmo para o diagnóstico de CRMO. Os critérios diagnósticos major são: multifocalidade; psoríase ou pustulose palmoplantar; prova radiológica de lesões ósseas osteolíticas/escleróticas; biópsia óssea estéril com sinais de inflamação e/ou fibrose e esclerose. Os critérios minor são: mais de 6 meses de evolução; associação com outras doenças auto-imunes, excepto psoríase ou pustulose palmoplantar; hiperostose; hemograma normal e bom estado geral; PCR e VS ligeiramente a moderadamente elevadas; parentes em 1º ou 2º graus com doenças auto-imunes, inflamatórias ou CRMO. Foi sugerido que podia-se assumir o diagnóstico de CRMO na presença de dois critérios major ou na presença de um critério major e três

menor [7].

Terapêutica

Quanto ao tratamento, os objectivos são minimizar os sintomas, manter o crescimento ósseo e função das articulações adjacentes, e evitar deformidades e novos episódios [3,4]. O tratamento da CRMO depende dos seguintes grupos de fármacos:

- 1) *Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)*
- 2) *Corticóides*
- 3) *Bifosfonatos*
- 4) *Agentes modificadores de doença*
- 5) *Agentes biológicos*

AINEs são a primeira linha de tratamento. Estes podem ser muito eficazes, levando a melhoria clínica e radiológica em muitos doentes. Tanto a indometacina como o naproxeno têm sido usados com bons resultados, embora não haja provas de que algum AINE seja superior aos outros [2]. Numa revisão que compilou vários casos de CRMO, 79% dos doentes tiveram boa resposta a uma variedade de AINEs [3]. No caso de não haver resposta com um AINE, é válido experimentar mais um ou dois diferentes, uma vez que a resposta a cada um varia entre doentes [7]. No entanto, foi observado num estudo que durante o primeiro ano de doença, 41% dos doentes tratados com AINEs tiveram recaídas, das quais 67% foram silenciosas [6]. Observou-se que os AINEs eram particularmente ineficazes em doentes com envolvimento da coluna, ou com artrites periféricas, embora mais estudos sejam necessários para confirmar estes achados [6].

Em relação à terapêutica com corticóides, a metilprednisolona intravenosa, prednisolona oral ou hidrocortisona têm tido bons resultados em doentes que não respondem à terapêutica com AINEs. No entanto, o alívio da dor pode ser transitório, com recorrência assim que o tratamento for interrompido [7].

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea causada pelos osteoclastos, e há provas de que são eficazes no tratamento da CRMO [5,19]. Há evidência do benefício do uso de pamidronato para tratamento da CRMO quando não se consegue controlar os sintomas com AINEs [7]. Este é geralmente muito eficaz a reduzir a dor,

com uma melhoria dos *outcomes* funcionais, havendo evidência da redução do tamanho das lesões comprovado por vários métodos imagiológicos [19-22].

Dentro dos agentes modificadores de doença, metotrexato e azatioprina são as principais escolhas neste grupo, mas são geralmente considerados ineficazes [7].

Quanto aos agentes biológicos, ultimamente têm vindo a ser usados em casos refractários a tratamento com AINEs, pamidronato e, em alguns casos, corticóides. O infliximab, um anticorpo monoclonal com acção anti-TNF α , tem tido bons resultados nas poucas vezes em que foi usado [3]. Ao todo, 65% dos doentes tratados com inibidores do TNF apresentaram melhoria clínica, enquanto os restantes 35% não tiveram benefício com o tratamento. Muitos dos casos em que o tratamento com anti-TNF foi ineficaz tiveram resposta a tratamento com pamidronato, e vice-versa [4]. Há também casos descritos da utilização de anakinra, um antagonista do receptor humano da interleucina-1, com resultados pouco esclarecedores [3].

Descrição do caso clínico

Apresenta-se o doente M.V.M.R, sexo masculino, 3 anos, raça caucasiana, filho de pais não consanguíneos, sem antecedentes familiares ou pessoais de relevo, residente no Algarve, referenciado à consulta de doenças auto-inflamatórias no Hospital de Santa Maria (HSM) por história sugestiva de osteomielites recorrentes.

Criança aparentemente saudável até duas semanas antes do internamento no serviço de Pediatria do hospital da sua área de residência, altura em que iniciou quadro de claudicação dolorosa e dor óssea nocturna com duas semanas de evolução, associado a febre no dia do internamento (temperatura máxima variando entre 39-41°C). À observação encontrava-se com bom estado geral, com dor localizada na anca e perna esquerdas e dificuldade na marcha, sem outras alterações valorizáveis. Negava traumatismos, história de imunizações, viagens recentes ou outras intercorrências infecciosas. Sem outra sintomatologia gastro-intestinal ou respiratória. Realizou exames complementares de diagnóstico (ECD) que revelaram:

- Avaliação analítica (D1): Hb 12,5g/gL, leucócitos $9.1 \times 10^9/\text{uL}$, neutrófilos 50%, linfócitos 36%, plaquetas $404 \times 10^9/\text{uL}$, PCR 6,2mg/dL
- Radiografia dos membros inferiores (D1): lesão lítica na região metafisária proximal da tíbia esquerda, sem aparente reacção periostal, com extensão discreta à epífise proximal, sem alterações da anca.
- TC da anca e joelho esquerdos (D1): colecção paratibial esquerda com conteúdo líquido sem invasão de partes moles.

Colocou-se a hipótese de osteomielite subaguda, tendo-se internado para realização de intervenção cirúrgica para biópsia e drenagem e início de antibioterapia intravenosa com flucloxacilina e gentamicina. Por ausência de melhoria clínico-laboratorial em D7 de internamento, a antibioterapia foi alterada para cefotaxime e vancomicina.

Por persistência da febre e aparecimento de novas queixas álgicas no membro superior direito, com dor à palpação do terço superior do braço e limitação da amplitude dos movimentos, realizou novos ECD que revelaram:

- Cintigrafia óssea (D14): duas lesões de provável etiologia osteomielítica, na tíbia esquerda e no terço proximal do úmero direito.
- Ressonância magnética (RM) (D15) do membro superior esquerdo: lesão

compatível com osteomielite no úmero direito.

- Ecocardiograma (D15): sem alterações.

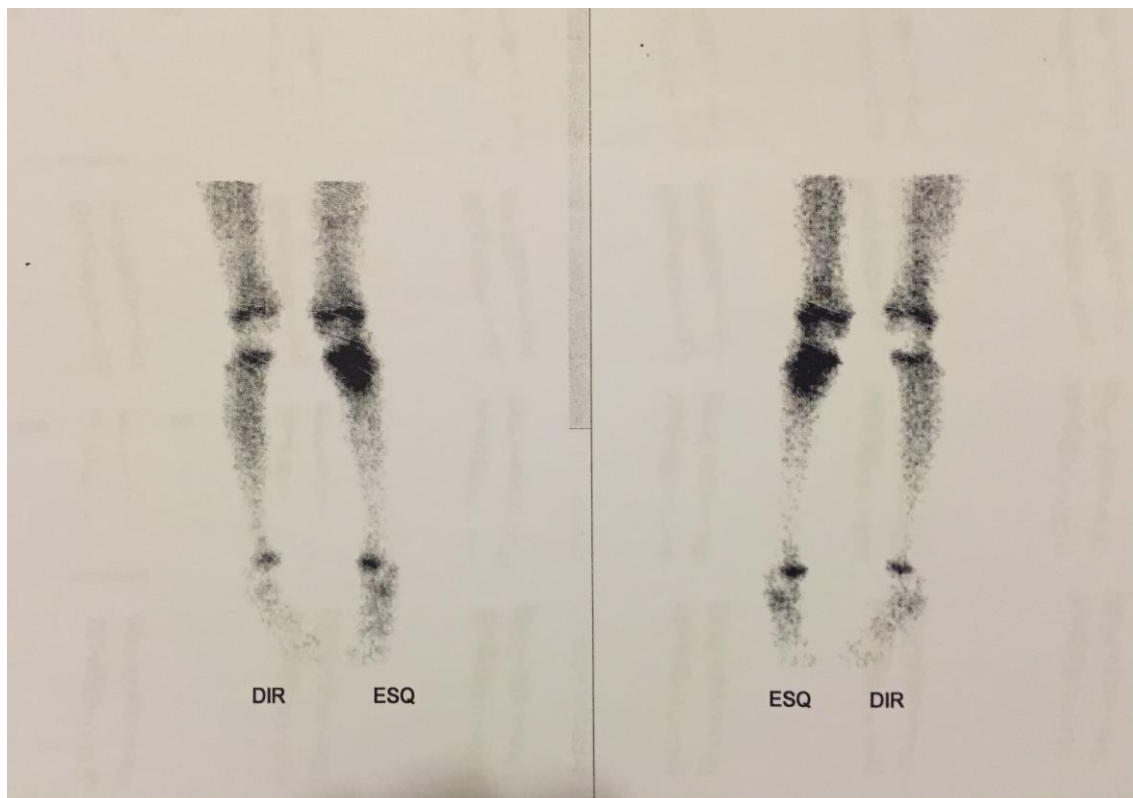


Figura 2: Cintigrafia óssea dos membros inferiores com lesão de provável etiologia osteomielítica na tíbia esquerda.

Por persistência do quadro sem melhoria clínico-laboratorial assinalável em D18, alterou-se a antibioterapia para amoxicilina/ácido clavulânico intravenoso e iniciou AINE (ibuprofeno). Iniciou pela primeira vez período de apirexia após 8 dias de terapêutica. Foi implementado um plano de fisioterapia de reabilitação, após o período de imobilização prolongada no leito.

Em D28 ocorreu agravamento importante de dor e tumefacção local nos focos anteriores (joelho esquerdo e braço direito). Por suspeita de infecção local não controlada/possível abscesso ósseo, foi realizada reintervenção cirúrgica com drenagem e limpeza de ambos os focos, realizando novas colheitas para exames microbiológicos (D30). Teve alta em D34 de internamento, com indicação para suspender AINE e manter antibioterapia oral (amoxicilina/ácido clavulânico).

Em D38 de doença foi reinternado por recorrência das queixas de dor óssea e tumefacção local associadas a febre (temperatura superior a 38,5°C, entre 1 a 4 vezes por dia) e dor intermitente no membro superior esquerdo *de novo*. Realizou radiografia

do membro superior esquerdo que mostrou lesão lítica na metáfise proximal do úmero (3º foco desde o início das queixas há 2 meses). Teve drenagem espontânea pela cicatriz operatória no joelho esquerdo (D53 de doença), que motivou nova intervenção cirúrgica com limpeza local e colheita de novas amostras para exame microbiológico.

No reinternamento realizou novos ECD, a destacar:

- Exames microbiológicos: exames culturais de biópsia óssea/colheita de exsudado do local das lesões e drenagem (joelho esquerdo) – estéreis; hemoculturas em aerobiose e anaerobiose, incluindo pesquisas de *Kingella kingae* e *Brucella spp* – negativas;
- Biópsias ósseas: todas as amostras com aspectos inflamatórios inespecíficos sugestivos de osteomielite;
- Painel de anticorpos antinucleares: negativo;
- Evolução analítica: Hemograma: Hb 7 g/L, VGM 72 fL, CMHG (351.0 g/L) com melhoria após transfusão de concentrado eritrocitário; parâmetros inflamatórios: VS entre 22-55mm/s; PCR entre 0,6-7,3mg/dL.

Nesta fase perante o quadro de aparente osteomielite multifocal, o caso foi discutido com a Unidade de Infecçologia pediátrica colocando-se a hipótese diagnóstica de Osteomielite Crónica Multifocal Recorrente (tabela 2). Nesta fase cumpria 3 critérios major e 2 critérios minor (critérios de Jansson).

Critérios <i>major</i>	Critérios <i>minor</i>
1. Lesões ósseas multifocais ✓	A. Mais de 6 meses de evolução
2. Prova radiológica de lesões ósseas osteolíticas/escleróticas ✓	B. Associação com outras doenças auto-imunes, que não psoríase e pustulose palmoplantar
3. Psoríase ou pustulose palmoplantar	C. Hiperostose ✓
4. Biópsia óssea estéril com sinais de inflamação e/ou fibrose e esclerose ✓	D. Hemograma normal e bom estado geral
	E. PCR e VS ligeiramente a moderadamente elevadas ✓
	F. Parentes em 1º ou 2º graus com doenças auto-imunes, auto-inflamatórias ou CRMO

Tabela 2: Critérios de diagnóstico da CRMO segundo Jansson et al.

Perante esta hipótese iniciou-se terapêutica com ibuprofeno na dose de 30mg/kg/dia, atingindo a apirexia após 3 dias de terapêutica.

Evolução clínica

Teve alta em D68 de doença, apirético e clinicamente melhorado (sem queixas álgicas), com indicação para seguimento em hospital de dia da sua área de residência e avaliação em consulta de Doenças Auto-inflamatórias (DAI) no HSM.

Por reagravamento com surgimento de novos focos de dor óssea ao nível dos maxilares/punhos bilateralmente, iniciou terapêutica com corticóide (prednisolona 2mg/kg/dia), contudo sem melhoria em D14 de terapêutica.

Após avaliação em 1º consulta de DAI (D88 de doença) decidiu-se alteração terapêutica com suspensão de corticóide e início de pamidronato ev - esquema de três dias (0,5mg/kg; 1mg/kg; 1mg/kg) de 3/3 meses e ibuprofeno por períodos (10mg/kg/dose, 8/8h). Após a alteração terapêutica, ocorreu melhoria clínica imediata e notável com

ausência de dor óssea persistente nos principais focos identificados. A radiografia dos ombros realizada 10 meses após o início da doença mostrava uma clara redução das lesões líticas.

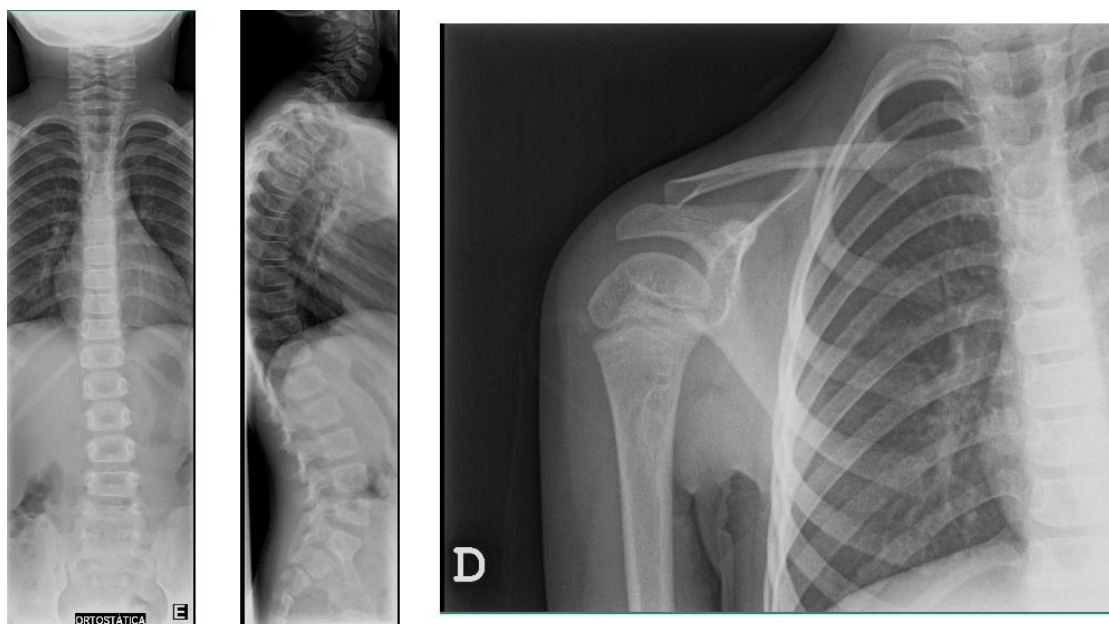


Figura 3: Radiografias da coluna vertebral e ombro direito realizadas 10 meses após o início da doença.

Nos meses seguintes ocorreram algumas recaídas, com episódios de dor óssea transitória em novas localizações, nomeadamente na região tibiotársica direita, maxilar inferior, coluna dorsal (dorso e sacro), punho e pé esquerdos, sem febre ou outros sintomas associados, com duração máxima de 2 semanas.

Aos 18 meses de terapêutica com pamidronato (6^a infusão), por recorrência frequente de queixas algícas ao nível da bacia e coluna lombar, realizou nova radiografia das ancas que mostrou lesão osteolítica de grandes dimensões no osso ilíaco esquerdo. Realizou RMN da coluna vertebral que mostrou também lesão estrutural do corpo vertebral de D5 com ligeiro colapso da plataforma vertebral superior e imagem lacunar óssea subcondral da plataforma vertebral superior de D5.

Durante toda a evolução manteve apoio e sessões de fisioterapia com programa organizado pela Medicina Física e Reabilitação, registando-se mobilidade activa e passiva normais.

As avaliações periódicas do desenvolvimento estatuoponderal mostraram um crescimento dentro dos percentis habituais para o doente (P25 para o peso e estatura) e o desenvolvimento psicomotor também se manteve adequado ao grupo etário.

Avaliação em consulta de genética:

Pela gravidade e precocidade do quadro de CRMO, foi referenciado à consulta de Genética de Doenças Auto-inflamatórias. Fez-se estudo molecular do gene LPIN2 que não identificou nenhuma mutação.

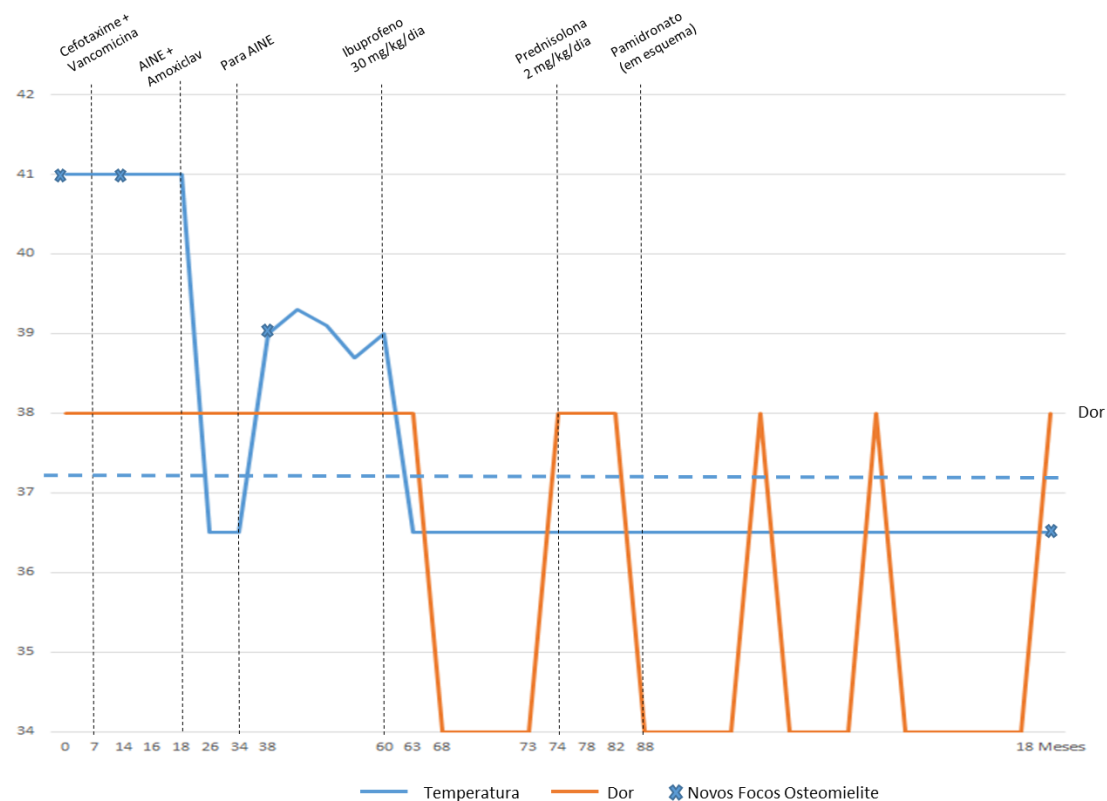


Figura 4: Esquema da evolução da doença

Discussão

A CRMO é uma doença rara, que afecta principalmente crianças e adolescentes. A patofisiologia da doença é pouco compreendida, e não existem exames específicos para o seu diagnóstico. Como tal, continua a ser um diagnóstico de exclusão [17].

No caso clínico descrito, apresenta-se um doente que iniciou durante a infância um quadro de dor óssea com vários focos líticos de inflamação óssea, com aumento dos parâmetros inflamatórios séricos e febre, em que os exames bacteriológicos, micobacteriológicos e micológicos foram sempre negativos, e não houve melhoria com o tratamento antibiótico. Com a descoberta do terceiro foco lítico em 3 meses colocou-se a hipótese de ser um caso de osteomielite crónica multifocal recorrente.

Em concordância com esta hipótese, o doente apresentava nesta fase 3 critérios major e 2 minor propostos por Jansson et al. Segundo este algoritmo, podemos admitir o diagnóstico de CRMO na presença de dois critérios major ou na presença de um critério major e três minor [7].

Diagnóstico

Tal como no nosso caso, o principal sintoma em pacientes com CRMO é a dor óssea. Perante um doente com dor óssea e febre, as infecções devem ser uma das principais preocupações. O diagnóstico de CRMO *versus* infecção pode ser particularmente difícil no episódio inicial, quando existe somente um foco e este ocorre na metáfise de um osso longo, uma vez que dados clínicos que nos permitam distinguir entre as duas entidades são escassos [2]. Considerando as frequências relativas de ambas as entidades e as consequências graves que podem advir da não instituição de tratamento no caso de ser uma infecção, deve-se fazer uma investigação exhaustiva de modo a excluir a hipótese de infecção em todos os casos, uma vez que não se consegue distinguir CRMO de uma osteomielite infecciosa usando somente exames histológicos [2]. As infecções causadas por agentes de crescimento laboratorial lento e difícil (ex: *Kingella*, *Brucella*, *Salmonella* e *Mycobacterium spp*) não devem ser esquecidos no diagnóstico diferencial [2]. Neste caso que enunciamos, todos os exames culturais (para bactérias, micobactérias e fungos) foram negativos. *Kingella Kingae* e *Brucella* também foram pesquisadas por métodos moleculares (*Polimerase chain reaction*), sem sucesso, uma

vez que são difíceis de isolar com técnicas de cultura convencionais.

As biópsias apesar de não mostrarem aspectos patognomónicos, permitiram excluir lesão neoplásica e comprovaram a presença de padrão inflamatório tecidual.

Em termos laboratoriais, havia um aumento da VS e da PCR, como seria de esperar num doente com CRMO.

O doente realizou várias radiografias durante a evolução da doença que demonstraram lesões osteolíticas em vários focos (tíbia, úmero e íliaco esquerdos). A radiografia convencional é o exame de imagem de primeira linha para estudo de dor óssea. Em radiografias, a presença de múltiplas lesões ósseas nas metáfises sugere CRMO, no entanto, as radiografias podem ser normais em estágios iniciais da doença, ou podem também progredir para envolvimento diafisário. Os principais diagnósticos diferenciais radiológicos são osteomielite infecciosa, osteoblastoma, osteossarcoma, entre outros [2].

Recorreu-se também à cintigrafia óssea e à RM, exames mais sensíveis para lesões de CRMO, particularmente lesões assintomáticas, tendo-se encontrado também lesões osteomielíticas. A RM de corpo inteiro é o método recomendado para avaliar a existência de múltiplos focos na CRMO, e idealmente seria utilizado para fazer o seguimento da evolução das lesões e para comprovar o sucesso terapêutico. No entanto, a duração do exame, a necessidade de sedação para crianças muito jovens [23] e o custo elevado podem limitar o seu uso em alguns centros.

Tratamento

Quanto ao tratamento, os objectivos são minimizar os sintomas, manter o crescimento ósseo e função das articulações adjacentes, e evitar deformidades e novos episódios [3,4].

Os AINEs são a primeira linha de tratamento da CRMO, como tal foram os primeiros fármacos instituídos após o diagnóstico.

No caso descrito, o tratamento com AINEs não foi eficaz no controlo das recaídas razão pela qual foi iniciada corticoterapia. No entanto, está descrito que no caso de não haver

resposta ao AINE utilizado, é válido experimentar um ou dois outros diferentes antes de considerar a terapêutica com anti-inflamatórios como ineficaz, no entanto, isto não se tentou neste caso. Sabemos também que os AINEs são particularmente ineficazes em doentes com atingimento da coluna, o que pode ser outra razão para a terapêutica anti-inflamatória ter falhado, embora o doente não tivesse ainda queixas álgicas ou evidência imagiológica de lesões nesta zona quando fez terapêutica com AINEs.

A escolha dos corticóides como passo seguinte na terapêutica também é discutível, uma vez que, embora os corticóides tenham eficácia comprovada na diminuição da dor, principalmente em doentes que não respondem a AINEs, como era o caso, muitas vezes isto só se verifica enquanto se mantiver a terapêutica, havendo recorrência quando esta é interrompida. Também não devemos esquecer os efeitos adversos provocados pela corticoterapia de longa duração. No entanto, estes também não foram eficazes.

Passou-se então para o grupo dos bifosfonatos, nomeadamente o pamidronato. O pamidronato foi o primeiro bifosfonato a ser utilizado na CRMO uma vez que já havia experiência com a sua utilização na população pediátrica para a osteogénese imperfecta [24]. O mesmo esquema recomendado para a osteogénese imperfecta tem sido utilizado nos estudos de CRMO (pamidronato iv 0.5mg/kg na primeira administração e 1mg/kg para administrações seguintes, durante 3 dias consecutivos) [2]. No caso do estudo realizado por Miettunen, a dose máxima cumulativa foi de 11.5mg/kg/ano [19]. O pamidronato tem apresentado bons resultados, principalmente ao nível do controlo da dor. O tratamento deve ser mantido até haver resolução imagiológica das lesões, e deve ser repetido nos casos em que não haja resposta clínica ou imagiológica, ou em caso de recaída [2]. Neste caso, inicialmente pareceu haver controlo da doença com pamidronato, havendo diminuição franca da dor e resolução imagiológica dos focos líticos. No entanto, após 18 meses de terapêutica com pamidronato, verificou-se o aparecimento de uma nova lesão lítica de grandes dimensões no osso ilíaco esquerdo, tendo-se verificado também nesta altura um atingimento da coluna vertebral, que pode condicionar consequências graves. Embora o pamidronato possa continuar a ser utilizado em casos de recaída durante a terapêutica, o aparecimento destas novas lesões poderá ser indicativo de que a terapêutica com bifosfonatos não está a ser eficaz, e nesse caso poderia haver benefício em experimentar um esquema terapêutico com frequência diferente (dose trimestral de pamidronato subdividida em administrações mensais) ou outro grupo farmacológico.

Os dois grupos farmacológicos que ainda podem ser opção para o doente são os agentes modificadores de doença e os agentes biológicos. Os primeiros são geralmente considerados ineficazes, logo os agentes biológicos seriam os fármacos mais aconselháveis como degrau terapêutico seguinte. No entanto, ainda não é conhecida a melhor estratégia de tratamento para a CRMO.

Síndromes genéticas

Devido à gravidade e precocidade dos sintomas, foi levantada a hipótese de se tratar de uma DAI óssea associada a uma síndrome genética. Globalmente devemos considerar doenças genéticas como a síndrome de Majeed e DIRA quando os sintomas ocorrem precocemente, em especial no primeiro ano de vida [2]. Todavia tendo em conta a ocorrência de anemia grave (Hb mínima de 78 g/L) a hipótese mais plausível seria a de síndrome de Majeed. Esta é uma doença autossômica recessiva ligada ao gene LPIN2 que se caracteriza por osteomielite crônica de início precoce associada a anemia diseritropoética, muitas vezes acompanhada de febre recorrente, e que pode também associar-se a dermatose neutrofílica (síndrome de Sweet) [25-27]. A osteomielite crônica recorrente da síndrome de Majeed tem tendência a começar mais cedo (entre as 3 semanas e os 19 meses) e a ser muito mais grave que a inflamação óssea da CRMO não sindrômica [4]. No entanto, a distribuição das lesões ósseas e as alterações radiográficas são semelhantes. A anemia diseritropoética característica desta síndrome é microcítica e hipocrômica, e manifesta-se no primeiro ano de vida [8]. Está presente em todos os indivíduos afectados, embora possa não estar presente logo à nascença [27].

Apesar das manifestações coincidentes, neste caso o estudo molecular do gene LPIN2 não identificou nenhuma mutação.

Seguimento

A CRMO é uma doença que evolui com longos períodos de remissão alternados com períodos de exacerbação, bem como com manifestações subclínicas, o que justifica uma vigilância clínica e imagiológica periódica prolongada. No caso apresentado, a reavaliação periódica por RM de corpo inteiro ou pelo menos dirigida à coluna vertebral

é fundamental, tendo em conta a objectivação de novos focos com manifestações clínicas ligeiras e que teria sido importante perceber se estavam presentes no início da evolução. Também o achado de lesões vertebrais obriga a uma vigilância mais atenta.

A dor crónica é a principal consequência desta patologia a longo prazo, e pode ter grande impacto na qualidade de vida do doente. Como tal, é essencial dar atenção a este aspecto em cada consulta. O doente mantém seguimento em consultas e apoio de MFR. A avaliação do crescimento e desenvolvimento têm sido normais, mantendo boa capacidade de interacção e sem aparente repercussão emocional negativa, associada aos internamentos prolongados e múltiplas recorrências aos serviços de saúde.

Referências

- 1 - Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis. *Ann Radiol* 1972; 15:329-342.
- 2 - P. Costa-Reis, K.E. Sullivan, Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, *J Clin Immunol*. 2013;33(6):1043-1056.
- 3 - Roderick MR, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 764:99 – 107.
- 4 - Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 130-141.
- 5 - Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1397–1399.
- 6 - Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2): R74.
- 7 - Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, Grote V, Diebold J, Jansson V, Schneider K, Belohradsky BH. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatol (Oxford)*. 2007; 46:154–160.
- 8 - Ferguson PJ, El-Shanti HI. Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:492–498.
- 9 - Golla A, Jansson A, Ramser J, Hellebrand H, Zahn R, Meitinger T, Belohradsky BH, Meindl A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet*. 2002; 10:217–221.
- 10 - Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders. *Clin Immunol*. 2013 Jun;147(3):185-196.

- 11 - Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2012;145(1):69–76.
- 12 - Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, Morbach H, Schnabel A, Rosen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2011; 141:317–327.
- 13 - Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, Woo P, Pilkington CA, Brogan PA. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology.* 2010;49(8):1505–1512.
- 14 - Gikas PD, Islam L, Aston W, Tirabosco R, Saifuddin A, Briggs TWR, et al. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *J Orthop Sci.* 2009;14(5):505–516.
- 15 - Park-Min K-H, Ji J-D, Antoniv T, Reid AC, Silver RB, Humphrey MB, et al. IL-10 suppresses calcium-mediated costimulation of receptor activator NF- B signaling during human osteoclast differentiation by inhibiting TREM-2 expression. *J Immunol.* 2009;183(4):2444-2455.
- 16 - El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 462:11–9.
- 17 - Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics.* 2009; 29:1159–1177.
- 18 - Guérin-Pfyffer S, Guillaume-Czitrom S, Tammam S, Koné-Paut I. Evaluation of chronic recurrent multifocal osteitis in children by whole-body magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spine.* 2012;79(6):616–620.
- 19 - Miettunen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD (2009) Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 7:2

- 20 - Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR (2008) Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr* 152(4):571–575
- 21 - Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg AM, Babyn P, Laxer RM (2007) Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J Rheumatol* 34(7):1585–1589
- 22 - Yamazaki Y, Satoh C, Ishikawa M, Notani K, Nomura K, Kitagawa Y (2007) Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104(1):67–71
- 23 - Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, Carrino JA, Horger MS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of wholebody MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology*. 2009;252(3):842–851.
- 24 - Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339(14):947–952
- 25 - Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, Kamel B, Al-Khalaileh F. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr*. 2001; 160:705–710.
- 26 - Majeed HA, El-Shanti H, Al-Rimawi H, Al-Masri N. On mice and men: an autosomal recessive syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia. *J Pediatr*. 2000; 137:441–442.
- 27 - Al-Mosawi ZS, Al-Saad KK, Ijadi-Maghsoodi R, El-Shanti HI, Ferguson PJ. A splice site mutation confirms the role of LPIN2 in Majeed syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:960–964.
- 28 - Harik NS, Smeltzer MS. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8:175–181.
- 29 - Calhoun JH, Manring MM, Shirliff M. Osteomyelitis of the long bones. *Semin Plast Surg*. 2009;23(2):59–72.
- 30 - Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, Kerndrup G, Hasle H, Bing X, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct 20.

- 31 - Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, Laxer R, Tedgard U, Cowen EW, Pham TH, Booty M, Estes JD, Sandler NG, Plass N, Stone DL, Turner ML, Hill S, Butman JA, Schneider R, Babyn P, El-Shanti HI, Pope E, Barron K, Bing X, Laurence A, Lee CC, Chapelle D, Clarke GI, Ohson K, Nicholson M, Gadina M, Yang B, Korman BD, Gregersen PK, van Hagen PM, Hak AE, Huizing M, Rahman P, Douek DC, Remmers EF, Kastner DL, Goldbach-Mansky R. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009; 360:2426–2437.
- 32 - Reddy S, Jia S, Geoffrey R, Lorier R, Suchi M, Broeckel U, Hessner MJ, Verbsky J. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *N Engl J Med*. 2009; 360:2438–2444.
- 33 - Tlougan BE, Podjasek JO, O'Haver J, Cordova KB, Nguyen XH, Tee R, Pinckard-Hansen KC, Hansen RC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26:497–505.
- 34 - Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, Papadopoulos T, Muller-Hermelink HK, Lipsky PE. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:279–285.
- 35 - Hamel J, Paul D, Gahr M, Hedrich CM. Pilot study: possible association of IL10 promoter polymorphisms with CRMO. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):555-556.
- 36 - Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, Munnich A, Lyonnet S, Majeed HA, El-Shanti H. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet*. 2005; 42:551–557.
- 37 - Reddy S, Jia S, Geoffrey R, Lorier R, Suchi M, Broeckel U, Hessner MJ, Verbsky J. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *N Engl J Med*. 2009; 360:2438–2444.

- 38 - Stenerson M, Dufendach K, Aksentijevich I, Brady J, Austin J, Reed AM. The first reported case of compound heterozygous IL1RN mutations causing deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:4018–4022.
- 39 - Jesus AA, Osman M, Silva CA, Kim PW, Pham TH, Gadina M, Yang B, Bertola DR, Carneiro-Sampaio M, Ferguson PJ, Renshaw BR, Schooley K, Brown M, Al-Dosari A, Al-Alami J, Sims JE, Goldbach-Mansky R, El-Shanti H. A novel mutation of IL1RN in the deficiency of interleukin-1 receptor antagonist syndrome: description of two unrelated cases from Brazil. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:4007–4017.
- 40 - Yagupsky P, Porsch E, St Geme III JW. *Kingella kingae*: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics.* 2011;127(3):557–565.
- 41 - Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013; 11: 47.